

氏 名	こせ ゆうじろう 古瀬 裕次郎
学 位 の 種 類	博士(スポーツ健康科学)
報 告 番 号	甲第 1673 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)
学 位 論 文 題 目	高齢者における身体機能, 認知機能及び脳容積に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主 査) 福岡大学 教授 檜垣 靖樹 (副 査) 福岡大学 教授 田中 宏暁 京都学園大学 教授 木村みさか

内 容 の 要 旨

-高齢者における身体機能, 認知機能及び脳容積に関する研究-

GD140503 古瀬裕次郎

研 究 背 景

高齢化に伴う社会問題の一つとして認知症高齢者の増加が挙げられる。認知症は現在根本的治療法がない疾患であるため, その予防が重要であると考えられている。近年の研究報告では, 身体機能や有酸素能が低下している高齢者は認知機能が低下していることが報告されており, 高齢者の身体機能や有酸素能を評価することは, 認知機能低下者のスクリーニング法として有効である可能性がある。驚くべきことに, 近年では, 身体機能及び有酸素能は脳容積とも関連することが報告されており, 身体機能や有酸素能力の低下は, 脳機能(認知機能)のみならず脳の形態的な変異における簡便なスクリーニングツールである可能性がある。しかしながら, 身体機能, 有酸素能力と脳容積の関連を示した研究は少なく, 多くの地域で検証し, データを蓄積する必要がある。また, 身体機能や認知機能は人種や文化において異なるため, 日本人高齢者における知見を蓄積していく必要がある。

本研究は地域高齢者を対象とした身体機能, 認知機能及び脳容積の関連を明らかにすることを目的とした。

第1章 - 運動器不安定症リスクを有する高齢者の身体機能と認知機能の特徴 -

目 的: MADSの運動機能評価基準である開眼片脚立ち<15秒, TUG ≥11秒に該当する高齢者の身体機能, 認知機能特性を明らかにすること。

方 法: 福岡県筑紫郡那珂川町に住む高齢者640名(男性315名, 女性325名, 65-89歳)を対象とした。身体機能は, 開眼片脚立ち, TUG, 筋力, 筋パワー, ファンクショナルリー

チ、歩行速度を計測した。認知機能は、Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), Wechsler Memory Scale-Revised, Logical Memory I and II, and Trail-Making Tests (TMT) A and Bを計測した。MADSの運動機能評価基準に従い、開眼片脚立ち<15秒、またはTUG \geq 11秒に該当した者をMADS群、それ以外を非該当群とした。また、MMSE < 27かつCDR \geq 0.5に該当した者を認知機能低下者として定義した。解析は、性及び年代(前期/後期高齢者)毎に実施し、共変量を年齢、Body Mass Index、教育年数、歩数とした共分散分析を実施した。

結 果:前期高齢者MADS群は、非該当群に比して、男性において筋力、筋パワーが有意に低値を示し、女性においては、筋力、歩行速度が有意に低値を示した($P < 0.05$)。認知機能は、男性においてTMT-Aが有意に高値を示し、女性においてMMSEが有意に低値を示し、TMT-Bが有意に高値を示した($P < 0.05$)。後期高齢者MADS群は、男性において、筋力が有意に低値を示し、女性においては、歩行速度が有意に低値を示した($P < 0.05$)。認知機能においては、非該当群との間に有意差は認められなかった。MADS群の前期高齢者男女は、非該当群に比して認知機能低下者の調整オッズが有意に高値を示した(前期高齢男性: odds ratio [OR]: 4.62, Confidence Interval [95%CI]: 1.08-19.8, $P < 0.05$; 女性: OR: 6.09, 95%CI: 1.03-35.9, $P < 0.05$)。

結 論: MADSの運動機能評価基準に該当する高齢者は、身体機能、認知機能が低下しており、その低下には性差、年代差があることが示唆された。

第2章 - Timed Up and Go testと認知機能及び脳容積の関係 -

目 的: 認知機能低下(軽度認知障害: Mild Cognitive Impairment, MCI) 及び低下していない高齢者を対象に、TUG、認知機能及び脳容積の関連を明らかにすること。

方 法: 対象者は認知機能検査(MMSE, TMT-A, TMT-B, CDR, WMS-R I, WMS-R II), MRI撮像, TUG計測を完了した80名(男性44名, 女性36名, 65-89歳)とし、そのうち20名(男性11名, 女性9名)のMCIを含む。脳萎縮度は、全自動で脳萎縮を定量化する解析ソフトウェアVSRAD Advanceを使用した。TUGの記録を元に、Poor (<7秒), normal (7-10秒), poor (>10秒)に分類し、認知機能、脳容積を比較した。共変量は、年齢、性別、身長、MCI、通常歩行速度、TMT-A、TMT-Bとした。

結 果: TUGはMMSEと負の量-反応関連を示した($P < 0.01$ for trend)。しかし、共変量を調整するとこの関連は消滅した。一方、TUGはTMT-A、TMT-Bの両方と正の量-反応関連を示し($P < 0.01$ for trend, for both)、共変量を調整しても有意な関連が認められた($P < 0.05$ for trend, for both)。内側側頭葉(両側, 右側, 左側)、全脳灰白質との間に正の量-反応関係を認めた($P < 0.01$ for trend, for all)。内側側頭葉(両側, 右側)は共変量を調整しても有意な正の量-反応関連が認められたが、内側側頭葉(左側)、全脳灰白質における関連は消滅した。

結 論: MCI、認知機能低下を含む地域高齢者において、TUGの記録が劣ると前頭葉機能(TMT-A, TMT-B) が劣り、内側側頭葉の萎縮度が高いことが明らかとなった。

結 論

本研究の目的は、高齢者における身体機能、認知機能及び脳容積の関連を明らかにすることであった。本研究は、(i) 運動器不安定症の運動機能評価基準に該当する高齢者は、身体機能、認知機能が有意に低下しており、その低下には性差、年代差があること、(2) Timed Up and Go (TUG) の記録が劣る高齢者は、前頭葉機能が劣り、海馬を含む内側側頭葉がより強く萎縮していることを示唆した。高齢者の身体機能を評価することは、認知症リスクが高い高齢者の早期発見ツールとして有用であることを示唆した。

審査の結果の要旨

1. 研究の概要

本研究は、社会問題となっている認知症高齢者の増加を抑制するため、地域高齢者の身体機能、認知機能及び脳容積の関連を明らかにすることを目的とした横断研究である。

研究1では、高齢者の運動器疾患である運動器不安定症の評価基準である開眼片脚立ちとTimed up and go (TUG) を用いて、運動器不安定症該当者の認知機能が低下していることを明らかにした。

研究2では、高齢者のFunctional Mobilityを評価し、易転倒性を評価する検査法として用いられているTimed up and go (TUG) の記録低下者が、認知機能低下及び顕著な脳萎縮を有していることを明らかにした。

研究3では、有酸素能（全身持久力）を、換気閾値時の酸素摂取量（ $VT@VO_2$ ）を用いて評価し、有酸素能の低下者は記憶機能の低下及び顕著な脳萎縮を有していることを明らかにした。

2. テーマの斬新性

身体機能及び有酸素能が、認知機能と関連する報告は多報あるが、同時に脳容積を評価している報告は少ない。本研究の結果は、身体機能及び有酸素能が、脳機能及び脳容積を反映する指標の一つであることを示唆しており、高齢者の認知症予防の観点から極めて意義深い知見である。

3. 研究結果の有用性

本研究では運動器疾患で用いられている身体機能基準や、易転倒性を評価するカットオフ値を用いて、認知機能及び脳容積との関連を検討した。地域における簡易な身体機能検査を実施することで、認知機能の低下や顕著な脳萎縮を有する高齢者をスクリーニングすることができるという点で有用である。

4. 外部評価

本研究の成果は、以下の国内誌、国際誌の審査を経て掲載されており、外部からの十分な評価を得た内容であると判断できる。

1. 運動器不安定症の運動機能評価基準該当者における身体機能及び認知機能特性－福岡那珂川研究－. 体力科学. 65, 521-531, 2016
2. Timed Up and Go test, atrophy of medial temporal areas and cognitive functions in community-dwelling older adults with normal cognition and mild cognitive impairment. Experimental Gerontology. 85, 81-87, 2016

5. 主な質疑応答

本学位申請論文の審査に際し、以下の討議が行われた。

Q. Timed up and go と内側側頭葉の関連を報告しているが、他の部位との関連はみられなかったのか。

A. Timed up and go と全脳萎縮の間に正相関が認められており、副論文に明記した。

Q. 通常歩行速度と脳萎縮の関連はあるか。

A. 本研究では未検討であった。今後の課題としたい。Timed up and go と脳萎縮の関連を評価するにあたっては、通常歩行速度は共変量として投入している。

Q. Timed up and go と脳萎縮の関連にあたり、Timed up and go を3群（最速群、中間群、最遅群）に分類して認知機能と脳萎縮の比較を行っていた。最速群と最遅群の間には脳萎縮について有意な差が認められていたが、中間群と最遅群の間には認められなかったのはなぜか。

A. 明確な理由は不明であるが、本研究の結果は、中間群と最遅群間における脳機能、脳萎縮には明確な差がないことを示唆している。本研究の新たな知見は、認知機能低下者を含む高齢者の内側側頭葉の顕著な萎縮は、TUG が特に優れている群（＜7 秒）と特に劣っている群（＞10 秒）間において、異なるということである。今後の課題として、最速群、中間群、最遅群における内側側頭葉以外の脳部位の比較検討を実施したい。

Q. 有酸素能と Timed up and go の関連はあるか。

A. 本研究では未検討であった。今後の課題としたい。

Q. 有酸素能と選択的な内側側頭葉の萎縮（内側側頭葉萎縮/全脳萎縮）の関連があり、全脳との関連はみられなかったことを報告しているが、どのように解釈するか。

A. 全脳萎縮度と内側側頭葉萎縮度は正相関を示す。これは、全脳が萎縮している人は内側側頭葉も同様に萎縮していることを示している。そのため、内側側頭葉萎縮度を全脳萎

縮度で除すことにより、全脳萎縮に関わらず内側側頭葉が選択的に萎縮していること評価することができる。有酸素能が、全脳萎縮ではなく選択的な内側側頭葉の萎縮と関連したことは、高齢者の有酸素能低下は、内側側頭葉の選択的な萎縮を惹き起こす可能性を示唆している。

Q. 有酸素能が高いと、なぜ脳容積が大きいのか。

A. 本研究の結果からは、有酸素能が高値であると身体活動量も高値であったことから、有酸素能を高く保っている高齢者は、社会参加、コミュニケーション、運動参加といった日常的に活発な活動を送っており、閉じこもりがちな生活習慣ではないことが推察された。そのため、認知活動や身体活動を活発に実施することが可能であり、認知機能や脳容積を高く保つことにつながった可能性がある。先行研究では、本研究と同様の方法で評価した有酸素能が高い高齢者は、脳由来神経栄養因子の発現量が高いことが報告されている。国外の研究報告においても、海馬容積と脳由来神経栄養因子の量が正相関することが報告されており、本研究においても同様のメカニズムが推察される。

6. 審査委員会の結論

本学位申請論文は、口頭試問のいずれの質問にも適切で明確な回答を得た。よって、審査委員合議の結果、試験は合格とした。